UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1951-1952. — N° 4

AFFECTIONS CHRONIQUES

ENTRETENUES PAR

MICROBISME SÉLECTIONNÉ ET SUBSTITUÉ

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 6 octobre 1952

PAR

Yves-Fernand-Gaëtan COUTURIER

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies.

Né à LYON (Rhône), le 19 décembre 1926.

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur ..... *Président.*
SIGALAS, professeur .....
MOUSTARDIER, maître de Conférences agrégé ..... *Juges.*
LENG-LEVY, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1952

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536508_0011

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1951-1952. — N° 4

AFFECTIONS CHRONIQUES

ENTRETENUES PAR

MICROBISME SÉLECTIONNÉ ET SUBSTITUÉ

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 6 octobre 1952

PAR

Yves-Fernand-Gaëtan COUTURIER

Élève de l'École principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies.

Né à LYON (Rhône), le 19 décembre 1926.

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur ..... *Président.*

SIGALAS, professeur .....

MOUSTARDIER, maître de Conférences agrégé ..... *Juges.*

LENG-LEVY, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1952

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.

DOYEN : M. PORTMANN.

ASSESSEUR : M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET. DUPÉRIÉ, CHELLE.

PROFESSEURS :

	MM
Clinique médicale	BROUSTET.
id.	CREYX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique chirurgicale	MASSÉ.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.
Anatomie	DUFOUR.
Anatomie générale et histologie.	MAYER.
Hygiène et clin. de la tubercul.	PIÉCHAUD.
Médecine légale et du Travail.	DERVILLÉE.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.
Chimie	MESNARD.
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.

	MM.
Pathologie générale et expérim...	SARIC.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurg. inf. et orthop.	POUYANNE.
Clin. des maladies infectieuses	AUBERTIN.
Chimie biologique et médicale	TAYEAU.
Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales). — BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	N...
id.	DUBARRY.
id.	F.-J. TRAISSAC
id.	BERGOUIGNAN.
id.	LENG-LEVY.
Chirurgie générale	N...
id.	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
Obstétrique	MAHON.
Obstétrique	CHASTRUSSE.

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
Méd. légale et méd. du Travail.	L'ÉPÉE.
Electroradiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	N...
Urologie	LANGE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	N...
Accouchements	CHASTRUSSE.
Puériculture	VERGER.
id.	PERY.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI. COUSTOU.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	BABIN.
Cryptogamie	LAUBIE.
Médecine légale	L'EPEE.

	MM.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Organographie et Physiol. végét.	TEMPERE.
Chimie biologique	NEUZIL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
id.	VILLAR.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX.
Chimie biologique-analytique	MARQUEVIELLE.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE — A MA MERE

A MON FRERE

A MA FIANCEE

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A Monsieur le Médecin général GALIACY

Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Médaille de la Résistance.

A Monsieur le Médecin-chef SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de la Marine et des Colonies,
Médecin des Hôpitaux de la Marine,
Officier de la Légion d'honneur,
Médaille d'argent de l'Education physique.

A Monsieur le Médecin principal BRISOU

Professeur agrégé de Bactériologie et d'Hygiène,
Docteur ès sciences,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Médaille des Epidémies.

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier cette thèse et de participer à son élaboration.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre très vive gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur agrégé LENG-LEVY

Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Ordre de la Libération,
Médaille de la Résistance,
Kings Medal for courage in the cause of Freedom.

Monsieur le Docteur MOUSTARDIER

Maître de conférences agrégé,
Médecin des Hôpitaux coloniaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Médaille de la Résistance,
Médaille coloniale,
Médaille des Epidémies.

Monsieur le Professeur SIGALAS

Professeur de Zoologie et Parasitologie,
Directeur honoraire de la Station biologique d'Arcachon,
Chevalier de la Legion d'honneur,
Croix de guerre,
Médaille de l'Instruction publique.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CREYX

Professeur de Clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

AFFECTIONS CHRONIQUES

ENTRETENUES PAR

MICROBISME SÉLECTIONNÉ ET SUBSTITUÉ

INTRODUCTION

« La maladie infectieuse porte les caractères de la vie. Elle les doit, à la fois, à sa cause animée et à la réaction des cellules de nos organes qui, elles aussi, sont des êtres vivants. »

Ch. NICOLLE, 1933.

« Pour se conserver, se transmettre, la nature profite de toutes les circonstances... Il n'est pas l'essais qu'elle ne tente, des plus simples aux plus osés. Si rarement qu'elle réussisse (elle échoue piteusement le plus souvent, n'ayant pour conseiller que le hasard et pour associé que le temps), elle y réussit parfois et la forme qui survit sauve l'avenir

» La matière vivante est donc infiniment malléable, ses transformations, ses figures, sans nombre Nous verrons plus loin qu'une autre propriété de la vie est, en ses écarts, la tendance au retour en arrière, plus justement la tendance à l'équilibre. Pour le moment, ne retenons, de ce qui vient d'être dit, que cette capacité invétérée multiple de différenciation.

» La maladie infectieuse, phénomène biologique, porte les caractères de ces phénomènes. Elle tend à la fois à se perpétuer et, pour assurer cette perpétuité, à se modifier suivant les circonstances. Une maladie infectieuse change, évolue sans cesse. »

Ch. NICOLLE,
(*Destin des maladies infectieuses*, 1933.)

« La virulence d'un microbe est son aptitude de vivre dans l'organisme des êtres supérieurs et d'y sécréter des poisons. »

E. ROUX,
(Cours de l'Institut Pasteur.)

Nous avons tenu à rappeler ces quelques phrases au lecteur pour souligner que ce travail reste dans la ligne de conduite tracée par les deux grands Pasteuriens qui les ont écrites.

La maladie infectieuse est bien avant tout un « phénomène biologique »; d'autre part, la virulence d'un germe est encore considérée comme son aptitude à vivre dans un organisme et d'y sécréter un poison. Nos médications antibiotiques ne font que précipiter les événements. Cette évolution des maladies est activée, modifiée par les médications modernes. En détruisant brutalement les équilibres vitaux, en voulant traiter une maladie par l'éradication d'un germe, il nous arrive de dépasser le but que l'on vise. Nous tombons dans le travers si spirituellement caricaturé par le bon La Fontaine dans la fable du *Jardinier et son seigneur* :

.....; et les chiens et les gens
Firent plus de dégâts en une heure de temps
Que n'en n'auraient fait en cent ans
Tous les lièvres de la province.

Tout dans le monde tend à l'équilibre.

La maladie est un déséquilibre passager que le médecin a pour mission de rétablir aussi prudemment que possible. Il peut jouer son rôle, soit en agissant directement sur le microbe qu'il considère comme responsable de l'affection, soit en soulageant son patient, soit en aidant l'organisme à se défendre. Il peut associer les trois procédés et la qualité de son art tiendra à l'habileté qu'il mettra à manier les conseils et les drogues.

S'il force sur la médication, il risque à la fois de nuire au malade et à l'équilibre microbien normal que peu de chose eût suffi à rétablir. C'est en négligeant ces principes que l'on peut voir survenir les accidents que nous définirons dans un instant. En voulant supprimer un germe, on en détruit beaucoup d'autres qui n'étaient pour rien dans

la maladie; bien au contraire, ils eussent pu, dans certains cas, jouer un rôle heureux dont on se prive.

On laisse, par ailleurs, la place libre à des espèces qui, normalement, poursuivent en silence un travail bienfaisant, participant à l'équilibre, à l'harmonie de la flore qui vit dans notre organisme, y réalisant des synthèses, contribuant aux digestions difficiles, secrétant des produits comme ces facteurs de croissance indispensables à certains processus biochimiques. Ces germes, inoffensifs jusqu'alors, se développent à l'infini dans cet organisme privé de sa flore variée et équilibrée. Cette pullulation insolite entraîne une maladie nouvelle, ainsi que nous allons le montrer.

Les antibiotiques imprudemment ou trop largement distribués ne sont pas sans danger. Le seul mot « antibiotique » doit, du reste, nous mettre en garde. Ils sont d'autant plus délicats à prescrire que leur spectre d'activité est plus étendu. Si les premiers jouissent d'une spécificité relative, les plus récents ont un pouvoir de destruction tel qu'ils détruisent la plus grande partie des germes et, quelquefois, tous les germes que nous pouvons héberger.

Or, nous ne sommes pas faits pour vivre « stérilement », on le sait depuis longtemps.

Il y a donc lieu de ne pas prolonger trop longtemps l'action de très puissants médicaments; ils ont à leur actif des succès indiscutables, notre but n'est pas d'en déconseiller l'emploi. Nous voulons seulement mettre en garde contre les abus et donner une explication « biologique » de certains échecs ou de véritables désastres dont ils ont pu être responsables, car on ne saurait trop souligner que la maladie est bien un « phénomène biologique » au sens où l'entendait Ch. Nicolle.

DEFINITION

Le large emploi des antibiotiques se solde par de nombreux et spectaculaires succès.

La plupart des échecs observés ont été le plus souvent expliqués par la résistance acquise des germes vis-à-vis des antibiotiques : c'est l'adaptation.

A côté de ces faits si fréquents qu'il est superflu de les développer ici, nous voulons mettre en évidence une autre raison de chronicité qui n'exclut en rien les explications avancées jusqu'ici.

Les faits essentiels de cette conception sont les suivants :

1° Les antibiotiques provoquent la sélection d'une flore nouvelle, d'emblée et naturellement résistante aux agents antagonistes;

2° Le remplacement de la flore ou du germe primitivement responsable de l'affection, par cette flore nouvelle;

3° Son installation dans la lésion d'un individu qui se défend mal.

C'est ce que J. Brisou définit sous le terme d'*affections chroniques par microbisme sélectionné et substitué.*

Nous illustrerons cette thèse par des exemples de laboratoire dus aux travaux de MM. Brisou, Ardisson et Maurichau-Beauchant, traitant de l'influence des antibiotiques sur la flore intestinale et les germes des affections urinaires.

La partie clinique sera consacrée à l'étude de certaines observations dues à l'obligeance de MM. les Médecins-chefs

des Services médicaux et chirurgicaux de l'Hôpital maritime Sainte-Anne, ainsi que de celles prises dans la littérature et intéressant particulièrement notre sujet.

Au cours de cet exposé, nous aurons fréquemment à employer les termes d'antagonistes, antibiotiques et bactériostatiques. Il convient avant tout de s'entendre sur les termes, et de donner quelques définitions.

— *Antagoniste* désigne toute substance antimicrobienne quelle qu'elle soit.

— Un *bactériostatique* est une substance chimique définie s'opposant à la multiplication des germes. Par exemple, les sulfamides ne tuent pas les germes, mais les empêchent de se développer en bloquant un de leurs facteurs de croissance (vit. H') et formant avec celui-ci un nouveau complexe inactif. *In vivo*, l'action se complète par un mordançage du germe vis-à-vis du système réticulo-endothélial; mais la bactérie n'est pas tuée et, à défaut de son achèvement par les polynucléaires, sa croissance et sa multiplication reprennent après l'élimination du produit.

— Les *antibiotiques* sont des *antagonistes* sécrétés, élaborés par des êtres vivants : microbes, champignons, végétaux supérieurs, animaux inférieurs ou supérieurs. Ils peuvent avoir une action :

— bactériostatique,
— bactériolytique (tue ou détruit le germe),
— ou bactéricide (tue le germe sans le lyser).

Donc, deux étapes successives :

— une première préparante, initiale, bactériostatique,
— une deuxième secondaire, définitive, bactéricide ou bactériolytique.

— *Substance antagoniste* entrave, gêne le développement des germes quel que soit le mode d'action.

LIMITES DU SUJET

Tout dans la vie semble être conditionné par une harmonie, un équilibre parfaits. La pathologie commence avec le déséquilibre auquel le mal peut s'identifier.

Aucun organisme vivant ne peut vivre sans microbes. S'il en est de nuisibles — et ils sont peu nombreux en somme — il en est, par contre, d'indispensables qui constituent la majorité. Dans le tractus intestinal surtout, ils jouent un rôle de tout premier ordre : certaines synthèses, le catabolisme des aliments, l'élaboration de facteurs essentiels encore mal définis, sont sous la dépendance d'un microbisme varié.

Toute flore microbienne est normalement équilibrée grâce à une symbiose régie par les interéactions microbiennes. On a, en effet, découvert que certaines bactéries semblent douées de propriétés antibiotiques qui limitent la prolifération excessive d'autres agents microbiens, telles les « colicines » de Gratia et Frédéricq par exemple.

L'alimentation contient, elle aussi, des facteurs antibiotiques qui ne sont pas sans jouer un rôle dans la flore intestinale. Si, pour une raison ou pour une autre, les responsables de l'ordre sont détruits, des troubles ne tardent pas à éclater. Une espèce va dominer, les autres faisant courir à l'organisme les plus grands dangers.

I. — Les facteurs de déséquilibre.

Ce que l'alimentation peut déclencher accidentellement par une admission trop massive d'antagonistes, nos médicaments le réalisent en quelques jours, même en quelques heures. On voit alors s'installer des affections brutales ou

tenaces qui n'ont d'autre origine que la prédominance d'une espèce microbienne sur les autres. Celle-ci est sélectionnée d'emblée ou progressivement par l'antagoniste et va se substituer aux autres. Les incidences chimiques de cette sélection sont multiples et peuvent être classées en deux groupes :

a) les *affections aiguës* par microbisme sélectionné,

b) les *affections chroniques* par microbisme sélectionné et substitué.

II. — La sélection.

Nous insisterons particulièrement, comme l'a fait J. Brisou, sur le terme de « sélection d'emblée » : il mérite quelques commentaires.

Une culture microbienne donnée, considérée comme une souche « pure », est constituée, en réalité, de milliards d'individus; un type domine bien entendu, qui masque les autres et donne à la souche son caractère essentiel. — Rien, morphologiquement, ni biologiquement, ni même parfois sérologiquement, ne différencie les individus de cette population apparemment homogène. A l'occasion d'une modification du milieu, des formes « mutantes » peuvent apparaître plus ou moins lentement grâce à l'élaboration d'enzymes d'adaptation. Ces formes se différencient peu à peu du reste de la population qu'elles pourront dominer à leur tour. La microbiologie en offre de multiples exemples dans toutes les familles microbiennes.

Dans d'autres cas, et spécialement en présence d'antibiotiques, le phénomène est brutal. On voit alors apparaître seulement quelques colonies résistantes, ou tolérantes, ou même dépendantes d'emblée, *sans période d'adaptation préalable*. Toutes les autres variétés ont disparu pour laisser le champ libre aux germes résistants d'emblée.

Dès les premiers ensemencements sur milieu hostile, seule une espèce microbienne apparaît. L'antagoniste ne l'a pas gêné alors qu'il a fait disparaître tout le reste de la popu-

lation. C'est ce qu'on peut définir par *l'espèce résistante d'emblée.*

Si le phénomène s'observe sur des cultures pures (comme le montre la planche ci-jointe d'une espèce donnée), il est encore plus net sur des populations mixtes comme en offre le milieu intestinal. La sélection de formes naturellement résistantes à certains antibiotiques semble donc bien exister. Ces espèces, mises en évidence par cette sélection d'emblée. sont autre chose que celles de l'adaptation lente. Elles se différencient également des formes devenues résistantes au cours de certains traitements (gonocoques, bacilles de Koch, méningocoques), de même qu'aux formes naines ou « L » de Klienberger-Nobel, Tulasne, dont nous n'avons pas à envisager ici les incidences.

Culture de staphylocoques : Sélection par la méthode des disques d'une variété résistante.

De ceci résulte une première notion :

(1) *Un antibiotique peut d'emblée sélectionner une variété dans l'espèce, une espèce dans la famille, une ou plusieurs espèces dans une population variée, sans phase d'adaptation préalable.*

Les conséquences de ceci sont multiples, nous en donnerons des exemples dans les observations cliniques et expérimentales rapportées plus loin.

III. — Sélection et substitution.

Cette sélection peut s'observer dans deux ordres de circonstances :

A. — Chez un sujet atteint d'une affection « *aiguë bénigne ou maniable* », un abcès banal, un furoncle, une affection pulmonaire chirurgicale, l'administration de l'antibiotique sélectionne rapidement un germe qui, normalement, eût été peu virulent. La bactérie résiste d'emblée, puis se trouve brutalement en présence d'un vaste champ d'action, d'une place nettoyée par la disparition des espèces équilibrantes, parmi lesquelles il ne constituait qu'une minorité. Ce germe a les coudées franches, et il va en profiter. On assiste alors non pas à la guérison, mais à la modification brutale de la maladie, parfois à des troubles généraux plus graves. Le staphylocoque du furoncle mettra de plus le tube digestif à mal et provoquera un syndrome intestinal. Un protéus, une entérobactérie dominante, peuvent provoquer des phénomènes morbides variés.

Ce sont donc des *affections aiguës par microbisme sélectionné*, dont nous donnerons des exemples.

B. — Chez un malade atteint d'affection chronique dont un germe a été reconnu responsable et sensible à un antibiotique. Dans ce cas, l'administration de l'antibiotique peut éliminer rapidement l'agent pathogène qui cède la place à une ou plusieurs espèces différentes d'emblée sélectionnées. Ces dernières peuvent alors entretenir les phénomènes cliniques chez un organisme fatigué dont les défenses sont affaiblies. Elles se substituent à la première. Ce sont alors des *affections chroniques par microbisme sélectionné et substitué* définies par J. Brisou. La chronicité n'est pas le

fait d'une résistance acquise par un germe vis-à-vis de l'antibiotique, elle résulte d'une suite de substitutions de germes dont nous avons pu suivre certaines pendant un temps assez long.

De ces deux possibilités résultent deux notions nouvelles :

(2) *Les syndromes aigus observés au cours de la médication par les antibiotiques sont souvent le fait d'une sélection microbienne trop exclusive.*

(3) *Il existe des affections chroniques entretenues non pas par un germe qui a pu acquérir lentement une résistance à l'antibiotique, mais encore par une succession de microbes que sélectionnent les médicaments. Ces germes se substituent les uns aux autres et poursuivent dans le temps l'œuvre destructrice commencée par le premier.*

IV. — L'adaptation.

A côté de ces modalités, nous répétons qu'il faut laisser la place à l'adaptation classique bien connue maintenant et grâce à laquelle on voit apparaître *in vitro* et *in vivo* des formes mutantes dans toutes les familles microbiennes, germes résistants dont on ne peut nier l'action dans l'entretien de la chronicité de certaines affections.

(4) *Dans ces maladies chroniques on retrouve toujours le même germe responsable, à cela près qu'il est devenu tolérant ou dépendant de l'antibiotique*, comme on en connaît de multiples exemples, notamment en phtisiologie.

Ces notions classiques, tout en restant fondamentales, sortent de notre plan. Nous nous en tiendrons donc aux trois premières modalités.

Notre travail comportera :

1° *Une étude expérimentale :*

a) *In vitro :* de cultures en présence d'antibiotiques;

b) *In vivo :* de la flore intestinale après traitement par les antibiotiques.

2° *Une étude clinique* d'affections aiguës et chroniques par microbisme sélectionné et substitué.

ETUDE EXPERIMENTALE

a) *In vitro.* — Il est simple d'apprécier *in vitro* le pouvoir d'un antibiotique sur une population microbienne complexe ou sur une culture pure. Il suffit de pratiquer des ensemencements sur milieu nutritif additionné de quantité donnée d'antibiotique. Les expériences suivantes ont été réalisées.

Une gélose nutritive au bouillon de viande + peptone est, après fusion et refroidissement à 50°, additionnée des antibiotiques suivants : *Chloromycétine* (CM), *Auréomycine* (AM), *Terramycine* (TM), aux doses de 10 γ, 5 γ et 2 γ par centimètre cube de milieu. On coule cette gélose sur boîte de Pétri que l'on ensemence largement avec des dilutions de selles fraîches provenant de sujets normaux. On porte à l'étuve à 37° pendant vingt-quatre heures. Au bout de ce temps, on apprécie la densité des cultures et l'on identifie les bactéries qui ont poussé.

Les résultats sont les suivants :

- à 10 γ/cc de concentration, toute croissance de bactéries aérobies est inhibée;
- à 5 γ/cc, les cultures positives sont encore très rares;
- à 2,5 γ/cc, on isole pratiquement toujours *Escherichia coli*.

Dans quelques cas, nous avons laissé des boîtes de Pétri à l'étuve. Vers la quarante-huitième ou la soixantième heure on vit alors apparaître des colonies plus ou moins nombreuses de germes. Cette fois, il ne s'agissait plus d'une *action sélective instantanée* des germes, mais d'une *sélection adaptative* avec un temps de latence prolongé nécessaire à l'adaptation du germe en milieu hostile. Nous n'avons pas identifié de colonies microscopiques type de Tulasne.

A 37°, on vit aussi la culture de germes banaux rendue possible par la diminution de l'activité de l'antibiotique. Ces résultats tardifs ont été maintes fois signalés dans la littérature. Klienberger-Nobel, Tulasne surtout, ont étudié ces germes mutants provoqués par les antibiotiques et ont décrit des formes géantes et naines d'adaptation.

Ces expériences décrites n'ont d'autre but que de montrer l'action rapidement sélective des antibiotiques sur une population microbienne. La forme le plus souvent sélectionnée *in vitro* est *E. coli;* vient ensuite *Str. fecalis.*

Sur des cultures pures, le phénomène est plus irrégulier. La sensibilité aux antibiotiques de tous les germes isolés au laboratoire à l'Hôpital maritime Sainte-Anne est systématiquement étudiée par la méthode des disques.

On fait usage de disques de 1 centimètre de diamètre, découpés à l'emporte-pièce dans des papiers de couleurs différentes. A chaque couleur correspond un antibiotique. Ces pastilles, sont imbibées de solutions à 1.000 γ d'antibiotique au centimètre cube. Le pouvoir d'absorption de ces pastilles est tel que chacune d'elles est chargée de 40 γ de substance active.

Ces pastilles donnent une circonférence d'inhibition de 28 à 30 millimètres de diamètre (y compris celui du disque) pour une forme sensible. La stérilisation sur 25 ou 28 millimètres est considérée comme « sensibilité limite ». Au-dessous, on se trouve en présence de microbes tolérants, résistants, voire dépendants.

A plusieurs reprises, il nous a été donné, après avoir ensemencé une culture pure d'un germe récemment isolé, de contrôler la sélection de variétés sensibles ou résistantes autour des pastilles. La planche I en est un exemple caractéristique. Il correspond à une culture de staphylocoques dorés dont la *variété* tolérante, puis résistante d'emblée, donnait de petites colonies dans la zone d'inhibition de la variété sensible. Des faits analogues se reproduisent avec le *Str. fecalis.* A plusieurs reprises, nous avons constaté des

phénomènes de dépendance, caractérisés par la densité particulière des cultures en bordure immédiate des pastilles antibiotiques. Nous insistons particulièrement sur la *spontanéité* de ces phénomènes *sans phase de latence prolongée*, sans adaptation préalable après quelques heures d'étuves seulement.

Il s'agit là d'une sélection d'emblée d'espèces tolérantes résistantes dépendantes.

b) *In vivo :*

Action des antibiotiques sur la flore intestinale. — Parallèlement à ces recherches, le laboratoire étudiait le bilan complet aérobie et anaérobie de la flore intestinale des sujets pour lesquels une thérapeutique antibiotique avait été instituée. Auparavant, l'attention des praticiens avait été fréquemment attirée par des accidents cutanés, muqueux ou digestifs chez des malades ainsi traités. Différentes hypothèses furent soulevées; les uns parlèrent de biotropisme, d'autres mirent ces incidents sur le compte d'une suppression brutale de la flore intestinale, grande pourvoyeuse de facteurs de croissance ou de ferments.

L'étude présentée ici, faite par MM. J. Brisou et M. Ardisson, est basée sur l'examen de 20 selles provenant de malades variés, traités par les antibiotiques les plus courants, chloromycétine, auréomycine, streptomycine et terramycine.

Pour chaque malade fut établi, en fin de traitement, un bilan aussi complet que possible de la flore intestinale.

Technique. — Les selles étaient examinées le matin du dernier jour du traitement, qui durait une moyenne de six à dix jours.

Pour chaque échantillon, on pratiquait :

1° une coloration au Gram;

2° un enrichissement en milieu de Müller-Kaufmann, suivi de repiquage sur S.S.;

3° une culture directe sur milieu S.S.;

4. un ensemencement en gélose profonde d'une émulsion non chauffée;

5° un ensemencement en gélose profonde (10 autres tubes) d'une émulsion de selles chauffées quarante-cinq secondes à 100° (germes sporulés).

Résultats. — Le tableau I synthétise ces résultats.

TABLEAU I

Flore intestinale de l'homme après traitement par les antibiotiques.
(J. Brisou et N. Ardisson.)

Obs	Traitement	Flore		
		Bactérioscopie B=G+ R=G—	Aérobies	Anaérobies
1	CM 30 g.	RB	*Str. fecalis.* *E. coli.*	
2	AM 12 g. CM 22 g.	RB	*E. coli.* Entérocoque. Providence.	
3	AM g. PN Sulfamides	B++	*Proteus.* *Morgani Rettgeri.*	
4	AM 28 PN Sulfamides	B	*Str fecalis.* *Pr. vulgaris.* *Aerobacter.* *Pseudomonas.*	
5	AM 6 g.	B	*Str. fecalis.* *Pr Morgani.* *Pr. vulgaris.* *Pr. mirabilis.*	
6	SM (*per os*) 3 g.	B=R	*Bethesda.* *Pr. mirabilis.* Providence. *E. coli.* *Str. fecalis.*	
7	AM 10 g.	B	Enterocoque. *Pr. mirabilis.*	
8	SM 14 g. (*per os*)	B=R	*Aerobacter.* *P. Morgani.* Entérocoque.	
9	SM (IM) 14 g.	R.B.	Entérocoque. *E. coli.* *Aerobacter.*	*Clostridium* non pathogène.
10	CM 24 g.	B	*Pr. mirabilis.*	Corynebactérie.
11	SM 16 g. (IM)	B.R.	E. coli. Ballerup.	*Eubactérium.*
12	CM 10 g.	B.R.	*Pr. mirabilis.* *E. coli.* *Str. hemolyt.*	Corynebactérie.
13	AM 14 g.	B très pauvre	*Pr. Morgani.* *Pr. Rettgeri.*	
14	AM 12 g.	R.B. très pauvre	*Alkalescens.* *Pr. Morgani*	

Obs.	Traitement	Flore		
		Bactérioscopie B=G+ R=G−	Aérobies	Anaérobies
15	AM 13 g. (suppositoires)	B=R	*E. coli* Ballerup. Entérocoque.	
16	CM 31 g.	B=R très pauvre	*Alkalescens.*	*Sphaerophorus* (Siccus). *Eubacterium* (type *ventriosum*).
17	CM 25 g.	R.B.	Coliforme.	
18	AM 12 g.	B	*Klebsiella.* *P. mirabilis.* *Str fecalis.* *Micrococcus albus.*	
19	CM 12 g. + AM PM	B très rare	*Bacteridium type* mycoïde. *Aerobacter*	*Eubactérium.*
20	id.	B très rare	*M. Epidermidis.* *Pr. Morgani.* *Pr. Mirabilis.* *Str. fecalis.* *Pr. vulgaris.*	*Eubactérium.*
21	12 g.	B > R	*P Morgani.* *Klebsiella.* *Aerobacter.* *Micro-Epidermidis*	*Eubactérium.*
22	CM 30 g.	R=B	Ballenys. *P. mirabilis.*	
23	SM 30 g.		0	0
24 Obs. I	TM 10 g.	Levures. Saccharomyces	*E. coli.* III B$_4$. Saccharomyces.	0
25	PAS 20 g	B > R très riche	*E coli.* Aérogènes.	
26	TM 10 g.	rares coccis+	*P. mirabilis.* Str. blanc.	
27	TM 12 g	Coccis G+ très rares	Staphylo hémolytique. *Pr. mirabilis.*	
28	AM-PN TM	B > R	*Str. fecalis.* *Micrococcus hémolytique.*	0

L'examen direct, après coloration au Gram, a le plus souvent montré une grande pauvreté de la flore intestinale des sujets soumis au traitement antibiotique. Pauvreté à la fois qualitative et quantitative. Le plus souvent, les espèces Gram positif dominent l'image microscopique. L'isolement constant d'entérobactéries tient aux procédés particulière-

ment sélectifs employés à cette occasion pour les dépister. Elles offrent ici, avant tout, un caractère qualitatif.

Ce même tableau montre les formes le plus souvent sélectionnées :

1° Le *Proteus* se retrouve chez 12 malades sur un total de 17 souches où domine l'espèce Mirabilis, 60 p. 100.

2° Les *coliformes* sont trouvés dans des proportions identiques, ce qui est peu, en regard de l'extraordinaire richesse en coliformes de la flore intestinale. Quelques espèces rares appartenant au groupe Ballerup, Bethesda ou Alcalescens Dispar (nouvelle classification de Kauffman, 1951), ont été également isolées.

3° *Str. fecalis* vient ensuite, isolé chez environ 45 p. 100 des malades.

Le tableau II montre la répartition des espèces microbiennes isolées en fonction de l'antibiotique utilisé.

TABLEAU II

Principales espèces isolées en fonction de l'antibiotique.

(J. Brisou et N. Ardisson.)

Germes	CM 8 g	AM 8	SM 4
Proteus mirabilis	3	3	1
— *Rettgeri*	1	1	0
— *Morgani*	2	4	1
— *vulgaris*	0	1	0
Coliforme Esch.	2	2	3
— *Aerobacter*	0	2	1
— *Ballerup*	0	1	2
— Atypiques	1	0	0
Str. fecalis	1	5	3
Anaérobies *Clostridium*	2	0	1
— *Spheropherus*	1	0	0
Eubacterium	2	0	0

Il est particulièrement intéressant à étudier, car il souligne l'éradication totale de la flore anaérobie sous l'influence

de l'auréomycine. Par contre, on retrouve constamment des formes de ce groupe chez les malades soumis à la chloromycétine et parfois chez ceux traités à la streptomycine.

A noter que les anaérobies courants de la flore intestinale, tels le *B. perfringens*, ont disparu chez 18 malades sur 20. Les anaérobies, les plus souvent isolés, appartiennent soit aux Coryne-bactéries, soit aux *Eubacterium*.

Aucune *Salmonella*, aucune *Shigella*, n'a pu être mise en évidence même chez les convalescents d'affections typhoïdiques ou dysentériques.

La remarque qui s'impose à la vue de tels résultats, c'est le profond déséquilibre de la flore intestinale chez les sujets traités par les antibiotiques actifs. Les cultures, dans tous ces cas, montrent la pauvreté de la flore dans les jours qui suivent immédiatement le traitement.

Il faut souligner la fréquence du *B. Proteus* et du *Str. fecalis*. Les coliformes, normalement très nombreux, ne sont retrouvés que chez 60 p. 100 des malades traités, et en quantité restreinte pour chaque individu. Soulignons ici, dans le cas 24, la sélection par la terramycine d'un coliforme III B_4, considéré comme un agent de gastro-entérite.

L'insensibilité fréquente du *Proteus* et de *Str. fecalis* aux antibiotiques est d'une grande importance, et nous verrons qu'ils sont souvent responsables de l'entretien de certaines affections focales chroniques après l'éradication des formes initialement en cause.

L'*auréomycine* semble souvent faire disparaître les anaérobies.

La *chloromycétine* et la *streptomycine* les respectent sans faire disparaître les plus banaux, tel le *W. perfringens*.

La *terramycine*, à la lumière des travaux récents, semble avoir une action plus polyvalente sur la flore intestinale et constitue peut-être l'antibiotique qui « aseptise » littéralement le tube digestif.

Carrère et Roux ont mis en évidence l'action sélective de la terramycine chez le chat et le cobaye. Ces expériences sont

du plus grand intérêt, étant donné l'analogie qu'elles présentent avec certains accidents cliniques dramatiques observés après usage de ce médicament.

Ces auteurs prirent un lot de 6 cobayes de 450 grammes, dont la flore intestinale aérobie était étudiée quotidiennement pendant huit jours. A l'issue de cette période, chaque cobaye recevait 20 milligrammes par jour de terramycine en deux prises orales au moyen d'une sonde.

Chaque jour, un examen de selles est pratiqué et les différentes colonies sont identifiées.

Un cobaye meurt le deuxième jour. L'autopsie ne révèle pas de lésions organiques, mais un staphylocoque pathogène est isolé des selles. Peut-être s'agit-il d'un phénomène toxique ?

Quatre cobayes présentent un état de dénutrition important et de la cachexie après quelques jours d'absorption du médicament. Cet état coïncide avec l'apparition de *Proteus mirabilis* dans les selles. Dans deux cas, le proteus a été mis en évidence dans le sang et différents viscères. Dans un cas, il était associé à l'entérocoque.

TABLEAU III

Action de la terramycine sur la flore intestinale du cobaye.

(Carrère et Roux.)

	Avant TM	Après TM		
		2e jour	5e jour	10e jour
E. coli et coliformes	7	0	4	4
Entérocoque	5	1	5	7
Staphylo non pathogène	10	5	5	2
Staphylo pathogène	0	2	0	0
Proteus	0	0	5	10

Chez le jeune chat, dont la flore microbienne se rapproche sensiblement de celle de l'homme, la terramycine sélectionne les cocci à Gram positif. Ces auteurs n'observent pas les troubles constatées chez le cobaye.

Après vingt-cinq jours de traitement, la flore intestinale

redevient rapidement normale dès la suppression du médicament.

Renoux expérimentant l'action du B. A. L. associé à la terramycine sur des cobayes inoculés par *Br. melitensis* obtient des résultats absolument superposables.

Neuf jours après l'inoculation d'un lot de 30 cobayes, ces animaux reçoivent auréomycine + B. A. L., donnés à des doses variables.

Tous présentent alors un amaigrissement rapide et la plupart succombèrent spontanément. A l'autopsie, les constations furent toutes identiques : amaigrissement considérable, congestion viscérale importante, absence de toute lésion spécifique de brucellose.

Pour tous ces animaux — sauf un — les cultures de viscères ont donné le même résultat : développement extrêmement abondant de *Pr. mirabilis*.

Sur 17 hémocultures, 9 furent positives à ce germe avant la mort.

Il s'agissait d'une souche très résistante aux antibiotiques.

Pr. mirabilis doit être considéré comme un germe pathogène vis-à-vis du cobaye, dont il ne constitue pas un hôte habituel. Sans doute est-il un passager transiant, qui peut, à la faveur d'un changement des conditions locales, pulluler et même rester la seule espèce microbienne de l'organisme.

La relative toxicité de la terramycine pour le cobaye d'une part, les profonds remaniements de la flore intestinale d'autre part, ont permis l'exubérance du germe et l'autoinfection. Les hémocultures positives avant la mort sont en faveur de cette hypothèse.

Ces expériences cadrent parfaitement avec les résultats de J. Brisou et M. Ardisson exposés ci-dessus.

D'après les auteurs américains, H. Marshall, W. Palmer et J. J. Kirsner :

— Les *sulfamides* diminueraient le nombre de germes et changeraient leur morphologie;

— La *pénicilline*, à 500.000 u. par jour, ne diminue pas le nombre des germes, ce phénomène étant peut-être imputable en partie à la Pénicillinase du colibacille, dont bénéficient tous les autres hôtes du tube digestif;

— La *streptomycine*, à raison de 2 grammes par jour et *per os*, fait disparaître une partie de la flore. La morphologie des germes est modifiée; comme dans notre propre expérimentation, il semble que son action sur les anaérobies soit faible;

— L'*auréomycine*, à raison de 1 à 2 grammes par jour, d'après ces auteurs, réduit le nombre des germes aérobies pendant huit à dix jours après la fin du traitement.

— La *chloromycétine* enfin serait dépourvue d'action bactériostatique, mais, par contre, altérerait la morphologie des microbes. En admettant ceci, on comprend mal la négativation des coprocultures chez les convalescents d'affections typhoïdiques après le traitement par cet antibiotique qui, bien qu'inconstante (porteurs convalescents), a été maintes fois vérifiée. Peut-être s'agit-il de formes dégénératives ou de formes résistantes qui, dans certains cas, pourraient reprendre leur virulence et expliquer les rechutes.

Ces auteurs ont enfin constaté une flore résistante à tous les antibiotiques apparaissant plus ou moins vite après prolongation de l'administration des produits. Il s'agit là d'un phénomène banal d'adaptation qui n'intéresse pas notre sujet.

Comparaison des résultats *in vitro* et *in vivo*.

Ils ne sont pas superposables d'une façon absolue.

En effet, la sélection *in vitro*, au cours des premières vingt-quatre heures et même les jours suivants, ne porte que sur un nombre restreint de germes particulièrement résistants, *E. coli* et *Str. fecalis* venant en tête, tout le reste de la flore aérobie normale de l'intestin étant supprimée. Il faut sou-

ligner que, dans ce cas, l'action antagoniste est beaucoup plus brutale. Elle agit, en effet, sur des dilutions de selles homogènes très riches en germes qui ont été soustraits à leurs conditions normales de vie et, de ce fait, sont beaucoup plus vulnérables. Rien ne les protège comme dans le bol fécal.

In vivo, en plus d'une protection mécanique (diffusion irrégulière de l'antibiotique, d'où concentration variable), certaines espèces bénéficient peut-être d'une protection chimique ou biologique, qui neutralise l'action médicamenteuse.

Les doses de médicaments administrées *per os* à un malade ne réalisent pas d'emblée dans tout le tube digestif une concentration de stérilisation de 5 à 10 γ par centimètre cube. Ces discordances ne sont donc pas étonnantes.

Toutefois, on ne peut s'empêcher de remarquer la frappante analogie de sélection rencontrée *in vitro* et *in vivo* avec la terramycine, qui se révèle, sans contredit, le médicament doué de l'activité la plus grande sur la flore intestinale. C'est le véritable agent stérilisateur du tube digestif avec tout ce que cela comporte de dangers, comme nous le verrons.

ETUDE CLINIQUE

Le rôle sélectif des antibiotiques « in vitro » et « in vivo » aura donc, pour conséquence immédiate, de briser la concurrence vitale, d'en libérer les germes insensibles à l'agent antagoniste, et de révéler leur potentialité pathogène.

Il en résultera des syndromes aigus dus à une sélection microbienne trop exclusive, dont nous rapporterons quelques cas.

Nous verrons également évoluer des maladies chroniques entretenues par la succession de flores microbiennes différentes. Nous pourrons assister soit à la substitution d'une flore d'emblée résistante, immédiatement sélectionnée, soit à l'émergence de flores successives dont l'apparition sera déterminée au fur et à mesure des modifications du traitement. Il est à remarquer que de tels exemples se rencontrent surtout chez des organismes dont les défenses ont fléchi, qui présentent des lésions organiques réalisant des gîtes microbiens (lithiase rénale, vésiculaire, rétrécissement urétral, foyer ostéitique, etc.).

Les observations rapportées ici ont été prises pour la plupart au hasard des analyses bactériologiques du laboratoire de l'Hôpital maritime Sainte-Anne. Ces dernières ont été effectuées avec le maximum de garanties techniques.

Il n'est pas sans intérêt, en effet, de poursuivre aussi loin que possible les examens cytobactériologiques des maladies à germes pyogènes qui sont confiés à la compétence des laboratoires. Les « faux colibacillaires » sont fréquents et les affections plurimicrobiennes, loin d'être rares; elles commandent une conduite thérapeutique particulière qui ne souffre pas l' « à peu près »; on doit se méfier des examens spéciaux

hâtifs. De même, les produits de laboratoire doivent être prélevés avec toute l'asepsie désirable, en milieu hospitalier, et expédiés dans les délais les plus brefs. C'est ainsi qu'il n'a été tenu compte, dans les affections urinaires, que des malades sondés aseptiquement, et dont les urines fraîches contenaient de nombreux polynucléaires et des germes visibles à l'examen direct.

La reconnaissance des germes a été faite chaque fois par des méthodes rigoureuses : les produits pathologiques étaient ensemencés sur gélose ordinaire, sur milieu sélectif au *lactose rouge-neutre* et sur milieu sélectif « S. S. ». Chaque germe isolé était ensuite différencié sur une gamme de milieux sélectifs classiques. Dans certains cas, on avait même recours aux épreuves d'agglutination, ou à des tests biologiques spéciaux, comme le métabolisme souffré en milieu synthétique à base de cystéine.

Affections aiguës provoquées par sélection microbienne trop exclusive.

Observation I.

M. P..., amibien traité par émétine + terramycine. Au huitième jour, nécessité d'interrompre le traitement en raison de la reprise d'un syndrome dysentérique avec selles sanglantes. Etat général médiocre.

L'analyse des selles montre un déséquilibre profond du milieu intestinal. L'examen direct montre des levures du type saccharomyces.

Les cultures ne donnent que cette levure et un *Escherichia* type III B_4, dont le rôle dans les gastro-entérites aiguës est admis par nombre d'auteurs, depuis les travaux des auteurs américains et danois, réunis par Kaufmann (Entérobactériacés, 1952) et les observations françaises de Buttiaux, Christierens, Breton et Lefebvre.

La cessation du traitement et la prise de ferments lactiques font rapidement tout rentrer dans l'ordre.

Observation II.

M. L... Passé colonial, hépatique.

Sujet traité par chloromycétine (25 grammes en douze jours) pour une affection urinaire à *E. coli* + Entérocoque.

Stérilisation rapide des urines et guérison définitive du syndrome urinaire.

Mais le dernier jour du traitement, phénomènes diarrhéiques, avec cholécystite. Dans les selles, on isole un *E. coli type III* D_4, et seulement ce germe à l'exclusion de tout autre.

Tous les troubles régressent en quarante-huit heures après l'interruption du traitement.

Observation III.

M. N... entre à l'hôpital pour un syndrome intestinal aigu. La coproculture est pratiquée et donne une souche de *Salmonella Enteritidis, Var.* Gaertner.

Le malade reçoit *per os* 25 grammes de chloromycétine en huit jours : tout rentre dans l'ordre; mais trois jours après la dernière prise d'antibiotique, les phénomènes digestifs reprennent avec un état nauséeux et de la diarrhée; une nouvelle coproculture montre une flore qualitativement très restreinte : *Proteus morganii, Welchi perfringens.*

Là encore, tout rentre dans l'ordre sous l'effet de la suppression du traitement et la prise de ferments lactiques.

A la suite de nos observations personnelles, il nous a paru intéressant de rapporter celles de MM. Janbon, Bertrand et Salvaing. Elles relatent des accidents cholériformes précoces avec déshydratation aiguë et état hémotoxique, dont deux mortels, survenus chez des sujets soumis à la terramycine par voie orale.

Dans tous les cas, il s'agissait de staphylocoques dorés pathogènes, fortement terramycino-résistants et à Kitten-test positif, qui s'étaient développés dans l'intestin à la faveur du bouleversement de la flore fécale

Dans certains cas, ces staphylocoques avaient été trouvés dans le pharynx et les selles auparavant. Ces auteurs ont trouvé une analogie frappante avec certaines toxi-infections dues à des intoxications staphylococciques exagérées par souillures alimentaires en particulier. Ils vont même jusqu'à penser qu'il serait utile de faire des recherches en vue de les dépister dans le rhino-pharynx et les selles de sujets fragiles avant d'entreprendre toute cure à la terramycine, étant donné le caractère endogène des troubles.

Ces accidents aigus ne sont pas dus à la toxicité propre du médicament, mais au fait qu'ils sélectionnent d'emblée une ou deux espèces microbiennes qui vont profiter du champ libre qui leur est offert pour devenir pathogènes. Ce pouvoir pathogène est motivé par la quantité autant que par la qualité du microbe. C'est ce qu'on pourrait appeler le « *Bénéfice de la loi du nombre* ».

Dans les cas d' « entérites de déséquilibre », on comprend l'intérêt, dès l'interruption du traitement, d'administrer des agents rééquilibrants, tels que des ferments lactiques vivants sous la forme de laits fermentés (yaourts) qui donnent d'excellents résultats.

Affections chroniques par microbisme sélectionné et substitué.

Observation IV.

Mme S..., 28 ans.

Primigeste, entre le 28 octobre 1951 à la Maternité pour accouchement à terme. En cours de la gestation, cette femme a présenté une albuminurie permanente oscillant entre 0,5 et 1 gramme, sans signes prééclampsiques.

Quatre jours après un accouchement normal, le 2 novembre, fièvre, douleurs lombaires violentes, pyurie.

La culture des urines prises aseptiquement le même jour isole *E. coli*, sensible à la chloromycétine.

Après 12 grammes de chloromycétine, amélioration rapide des signes locaux et généraux, mais persistance d'une légère pyurie.

Le 9 novembre, nouvel examen montrant : *Entérobactérie type « Providence »* insensible aux antibiotiques.

La malade sort du service sur sa demande.

Un auto-vaccin lui est conseillé.

Ici, nous assistons à la sélection et la substitution d'un germe résistant à tous les antibiotiques, qui ne pourra par conséquent être éliminé artificiellement au profit d'un autre microbe.

Observation V.

M. T... Hospitalisé pour plaie contuse des parties molles avec réaction purulente au voisinage de la plaie.

Pus : *Coli aerobacter*, *entérocoque*, *P. vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* (pyocyanique).

Devant les dangers de septicémie, le malade reçoit des antibiotiques à profusion, qui font régresser rapidement l'extension de l'infection. Néanmoins, au niveau de la plaie qui suppure encore, on isole quelques jours plus tard un germe :

B. anitratum C.M.$^{++}$ (sensible à la chloromycétine), qui vient alors à bout de la maladie, mais tardivement.

Ici, la flore, particulièrement riche au début, fut rapidement éliminée; un germe sélectionné entretient alors la chronicité.

Observation VI.

M. Le F..., 65 ans.

A la suite d'une consultation chirurgicale, le malade est hospitalisé en vue d'une intervention pour tumeur pelvienne étendue dont l'évolution remonte vraisemblablement à longtemps. A celle-ci se surajoute une infection urinaire (pyurie, cystalgie). L'état général est atteint et nécessite un traitement médical préparatoire important.

Le 11 octobre 1951, prise aseptique d'urine :

Nombreux polynucléaires;

Culture : *Escherichia coli* : auréomycine, chloromycétine et terramycine (sens.$^{++}$).

Sitôt le résultat connu, le malade reçoit *per os* :

Chloromycétine : 15 grammes (2 g. par jour);

Bleu de méthylène : 3 comprimés par jour contre la cystite.

Peu d'amélioration locale.

Le 18 octobre 1951, prise aseptique d'urine, montrant :

Nombreux polynucléaires;

Culture : *Entérocoque* (sensibilité limite à la chloromycétine), *E. coli*, *Aerobacter aerogenes* (sensibles à la chloromycétine).

Le traitement par voie générale est poursuivi quelques jours, à raison de :

Chloromycétine : 8 grammes;

Pénicilline : 1.600.000 unités.

Malgré une amélioration très transitoire au point de vue local, persistance de la pyurie, et l'examen urinaire montre à la culture : *Entérocoque*, CM^{+}; *Coli escherichia*, TM^{+}; *Klebsiella*, AM^{-}.

Néanmoins, l'amélioration de l'état général incite à l'intervention sous couvert d'antibiotiques pré et postopératoires.

Opération le 5 décembre 1951 : Celle-ci révèle une tumeur largement étendue à tout le petit bassin, repoussant la vessie (sans la pénétrer), somme toute inextirpable.

Le malade reçoit alors :

Pénicilline, 1.800.000 unités;

Chloromycétine, 6 grammes.

Le 7 décembre 1951, la prise aseptique d'urine ne montre plus qu'un seul germe et de rares polynucléaires.

Entérocoque insensible à tous les antibiotiques.

Exitus le 7 décembre 1951 : Urémie aiguë.

Nous voyons ici un exemple typique de sélection et de

substitutions microbiennes chez un organisme débilité. Après l'administration à profusion des antibiotiques, il ne reste plus qu'un germe résistant à tous les antibiotiques. L'entérocoque s'installe dans l'arbre urinaire après le premier traitement; légèrement sensible seulement il a bénéficié de la place nette.

Observation VII.

L..., 69 ans. Présente, depuis quelque temps des envies fréquentes d'uriner, gêne à la miction avec parfois petits mouvements fébriles faisant songer à une infection urinaire. L'examen clinique révèle un adénome prostatique, et le malade est hospitalisé pour intervention le 16 novembre 1951.

A son entrée, une prise aseptique d'urine révèle la présence de nombreux polynucléaires dans le culot de centrifugation. La culture montre un plurimicrobisme: les germes suivants sont isolés :

Entérocoque —— CM+;
Escherichia coli — TM+;
Proteus Morganii — SM+; AM—.

Un traitement préopératoire est effectué.

Chloromycétine, 2 grammes pendant six jours.

Intervention le 20 novembre, dans de bonnes conditions, les suites opératoires immédiates sont simples.

Le 2 décembre, apparition de phénomènes cystalgiques qui font penser à une recrudescence de l'infection urinaire.

Une prise aseptique, le 3 décembre 1952, révèle en effet, outre la présence de polynucléaires dans le culot, la persistance de : *Escherichia coli* et *P. mirabilis* (insensibles aux antibiotiques).

Un traitement à la *chloromycétine*, 12 grammes, et *pénicilline*, 1.200.000 unités, dans les six jours qui suivent, et un nouvel examen cytobactériologique des urines, le 12 décembre 1952, montre la persistance de : *Escherichia coli* et *P. mirabilis* (toujours insensibles aux antibiotiques).

Le malade ayant constaté une nette amélioration fonctionnelle est mis exeat, malgré la persistance d'une légère dysurie.

Quelque temps après, une recrudescence de ces phénomènes douloureux ramène le malade en consultation.

Une nouvelle série de : *chloromycétine*, 12 grammes, et *bleu de méthylène*, provoque une sédation locale rapide, mais le contrôle cytobactériologique montre néanmoins la persistance de : *Proteus mirabilis* (insensible aux antibiotiques, légèrement sensible à la terramycine).

Un auto-vaccin est alors conseillé.

Observation VIII.

R... (Lucien), 20 ans.

Blessé le 16 janvier 1951 par un projectile à ailettes en Indochine.

Fracture comminutive de l'humérus gauche.

Rapatrié le 23 mars 1951 après mise en place d'un appareil plâtré.

Après différents séjours hospitaliers et mise en place d'appareils plâtrés successifs, il ressort que la perte de substance au niveau de l'humérus empêche toute consolidation.

Le 23 octobre 1951, intervention : Découverte du foyer de pseudarthrose. Mise en place d'un greffon péronier.

Pénicilline : 2.800.000 unités après pose d'un nouveau plâtre, à raison de 400.000 unités par jour.

Du 1er au 23 novembre, soins locaux au tulle gras.

Le 23 novembre, la cicatrice bourgeonne, suppure, apparition d'un trajet fistuleux.

Le 28 novembre, pus de fistule, *staphylocoque doré ;* SM^-, PN^-, TM^+, AM^+, CM^+.

Le malade reçoit alors : *Auréomycine*, 12 grammes du 30 novembre au 8 décembre.

Le 10 décembre, pus de fistule : *Gaffyka tetragena :* CM^+, TM^+ (insensible aux autres antibiotiques).

La *terramycine* par voie générale est administrée au blessé. Terramycine : 30 grammes du 27 au 26 décembre.

Persistance d'un écoulement purulent.

Le 3 juin 1952, pus de fistule : *Micrococcus citreus :* CM^+ (insensible aux autres antibiotiques).

Une radio de contrôle montre une image de cal satisfaisante.

La *chloromycétine*, 20 grammes, est alors essayée du 8 au 20 janvier 1952 :

Persistance d'un écoulement.

Prélèvement de pus le 30 janvier 1952 :

Rares colonies de *staphylocoques dorés :* AM^-, SM^-, PN^-, CM^+, TM^+, Bacitracine+.

Le 10 février, élimination d'une esquille osseuse par la fistule.

Un nouveau prélèvement est fait le 11 février 1952.

Culture : *Staphylocoque doré hémolytique* (sensible à la terramycine).

Du 19 au 26 février, le malade reçoit : terramycine, 27 grammes.

Malgré ce nouvel essai de traitement, on ne note pas d'amélioration locale.

Il convient de noter, dans ce cas, que l'expertise bactériologique doit être poussée aussi loin que possible pour différencier nettement une ou plusieurs variétés de germes dans une espèce donnée.

Observation IX.

N... (Marius), 30 ans, marin pompier.

Hospitalisé en 1951, services chirurgicaux pour lithiase rénale infectée.

A présenté, depuis deux ans déjà, plusieurs crises douloureuses paroxystiques, suivies d'hématuries macroscopiques et même émission de calculs.

Actuellement, douleurs lombaires, fièvres oscillant entre 38°5 et 40°, pyurie, sans signes de cystite nets.

L'urographie met en évidence des calculs et une stase au niveau du rein droit avec retard à l'élimination.

Le 24 octobre 1951, pyélonéphrostomie avec lavage caliciel et mise en place d'une sonde de Pezzer. Les suites opératoires sont simples.

Les urines s'éclaircissent après l'intervention. Cependant, vers le 10 novembre, apparition à nouveau de signes de cystite.

La prise aseptique d'urines montre à la culture la présence d'un *coliforme type Klebsiella.*

Des soins locaux suivent l'ablation de la sonde et des drains et amènent rapidement la cicatrisation de la plaie opératoire.

Le 18 novembre, la pyurie semble augmenter, accompagnée toujours de phénomènes douloureux et de petits clochers thermiques.

Prise aseptique d'urines le 18 novembre 1951.

Coliforme atypique sensible à la chloromycétine.

Le malade reçoit alors : *chloromycétine*, 18 grammes, à raison de 2 grammes par jour du 18 au 26 novembre 1951.

Dès le début du traitement, disparition de tous les signes cliniques; dix jours plus tard, la *culture est stérile.*

Après un traitement général, le malade est mis en permission le 15 décembre, à revoir à l'issue de son congé de convalescence.

Le 21 janvier 1952, réhospitalisation.

Malgré un excellent état général et un régime bien suivi, il y a une recrudescence de la pyurie sans signes de cystite associée.

Le 21 janvier 1952, urines aseptiques montrent la présence de *coliformes type Ballerup* (sensibles à la chloromycétine).

Mis exeat après traitement prescrit.

Suivi en consultation chirurgicale, un traitement à la *chloromycétine*, 20 grammes, est entrepris à titre de consolidation, et amène la guérison clinique.

Observation X.

F... (Victorin), O.R., 53 ans.

Opéré d'un adénome de la prostate en juin 1951.

Suites opératoires immédiates bonnes.

En octobre 1951, après consultation, réhospitalisé pour cystite rebelle.

Le 21 octobre 1951, prise aseptique d'urine.

Présence de nombreux polynucléaires dans le culot de centrifugation. La culture isole :

Proteus mirabilis (sensible aux antibiotiques);
Coliforme.

Un traitement à l'*adiazine* est entrepris à raison de 6 grammes par jour.

En cours de traitement, une nouvelle prise aseptique d'urine montre seulement la présence de *Proteus mirabilis*.

En fin de ce premier traitement, après 36 grammes *d'adiazine*, les phénomènes locaux se sont amendés, mais il est isolé dans l'urine après culture un *Coliforme aerobacter* (insensible aux antibiotiques), qui entretient une pollakiurie tenace.

Un autovaccin est alors entrepris amenant une sédation complète qui permet l'exeat le 5 janvier 1952... pour peu de temps.

Le malade continue à être suivi en consultation. Des examens spéciaux (urographie, cystographie, urétrographie) sont pratiqués et ne montrent aucune image anormale.

Cependant, la pollakiurie (nuit et jour toutes les deux heures), puis l'apparition de phénomènes généraux (température oscillante, 39°-40°, frissons), en même temps qu'une tuméfaction de la bourse gauche, nécessitent une réhospitalisation le 14 février 1952.

A l'examen, on note un nodule épididymaire dur, douloureux, qui se ramollit et après fluctuation s'ouvre à la peau amenant une sédation des troubles généraux.

Le 16 février 1952, un examen d'urine révèle alors, outre une pyurie importante, la présence en culture de colonies :

Entérocoque (sensibilité-limite à la chloromycétine);
Staphylocoque doré (sensibilité-limite à la chloromycétine, très sensible à la terramycine).

Le traitement est immédiatement entrepris :

Sonde à demeure dans la vessie avec lavage biquotidien;
Adiazine, 6 grammes par jour ,en tout 36 grammes;
Chloromycétine, 2 grammes par jour, en tout 28 grammes :

Sédation totale des signes généraux;
L'épididyme se ferme et se cicatrise;
Persistance seulement d'une légère dysurie.

Le 29 février 1952, une prise aseptique d'urine montre la persistance d'un germe entretenant l'affection.

B. aurentiacus (sensibilité limite) chloromycétine, terramycine.

Des antiseptiques urinaires, bleu de méthylène, etc., sont prescrits.

•

Observation XI.

R..., 76 ans.

Hospitalisé le 9 janvier 1952 pour adénomectomie : Adénome prostatique, bien toléré, responsable cependant d'hématuries et de cystite. Une greffe microbienne s'est faite sur l'arbre urinaire.

Le 11 janvier 1952, prise aseptique d'urines :

Culture : *Entérocoque*, CM++; TM++.

Traitement prescrit avant l'intervention, du 11 au 18 janvier :

Chloromycétine, 12 grammes;
Adiazine, 6 grammes.

Le 18 janvier, adénomectomie par le procédé de Fabre effectuée dans de bonnes conditions.

Traitement postopératoire du 18 janvier au 1er février :

Streptomycine, 24 grammes;
Chloromycétine, 16 grammes.

En cours de ce dernier traitement, une prise d'urine montre une culture stérile.

A l'issue de ce même traitement, un nouvel examen, fait le 1er février 1952, permet d'isoler un *coliforme*.

Les soins postopératoires amènent une amélioration clinique et fonctionnelle considérable. Le malade urine seul. Persistance néanmoins de légères brûlures à la miction.

Le 14 février 1952, urines aseptiques.

Culot hématies, leucocytes, cellules épithéliales.

Culture : *Entérocoque*.

Cicatrisation progressive de la plaie opératoire. Persistance de cystalgies.

Le 19 février 1952, nouvelle prise aseptique d'urine.

Culture : *Proteus mirabilis; Enterobacteriace, groupe Ballerup; Entérocoque*.

Le malade guérit opératoirement, sort de l'hôpital le 18 février 1952.

A domicile, il suit un traitement à raison de :

Chloromycétine, 2 grammes par jour, 14 grammes en tout, qui amène une sédation incomplète des troubles fonctionnels.

Un nouvel examen à l'issue de ce traitement montre dans les urines la présence de : *Proteus mirabilis*, CM+; *Escherichia coli*, TM+, le 1er mars 1952.

Le 10 mars 1952, un nouveau traitement à la *terramycine*, à raison de 2 grammes par jour est entrepris.

Amélioration urinaire, disparition de la cystalgie. A noter une diarrhée passagère, stoppée d'elle-même à l'issue du dernier traitement.

Observation XII.

Henri, 42 ans, O.R.

Hématome infecté, secondaire à une sympathectomie lombaire.

La ponction ramène un liquide brunâtre, et sa mise en culture permet d'isoler, le 6 décembre 1951 :

Staphylocoque doré : AM++, CM+, TM+.

La plaie opératoire est débridée, deux drains sont mis en place et le malade reçoit alors par voie générale : *auréomycine*, 12 grammes du 6 au 20 décembre.

Persistance néanmoins du pus dont un nouveau prélèvement permet de montrer la persistance du même germe le 21 décembre 1951 :

Staphylocoque doré : TM++, AM++, PN−, SM−.

Un traitement local par lavages au Dakin, méchage et pansements aseptiques laissera néanmoins persister un certain temps un écoulement purulent, dont on isole : *Proteus mirabilis* et *Entérocoque*, le 8 janvier 1952, AM+.

Un nouveau traitement à l'*auréomycine* est prescrit alors par voie générale après exeat le 9 janvier 1952.

Peu à peu, la plaie opératoire s'assèche et aboutit à une cicatrisation définitive et satisfaisante.

Observation XIII.

Mme M..., 49 ans.

Ancienne tuberculose ouverte, traitée quatre ans auparavant et stabilisée, semble-t-il, par thoracoplastie droite.

Revient en consultation chirurgicale en juin 1951 et est hospitalisée en raison d'un néoplasme étendu du sein droit.

Radiothérapie préopératoire.

Intervention le 23 novembre 1951.

On se contente d'une opération de propreté, la thoracoplastie ayant dû couper les relais lymphatiques et surtout à cause de la présence d'une masse fibreuse cicatricielle costo-vertébrale indisséquable.

Incision large. Ablation totale du sein et des pectoraux.

Autoplastie difficile. Les points sautent au cours de suites opératoires sévères.

Du 24 au 30 novembre, la malade reçoit :

2.400.000 unités de *pénicilline;*
20 grammes d'*adiazine.*

En outre, la malade est mise à la streptomycine en raison de ses antécédents pulmonaires.

Le pansement est régulièrement fait tous les trois jours dans des conditions de rigoureuse asepsie.

Le 21 décembre, sa plaie, dont les points ont lâché, suppure et bourgeonne, interdisant encore toute tentative de greffe.

Un prélèvement de pus est fait. La culture montre la présence de :

Staphylocoque doré :

TM+ CM+
PN° — AM° — CM = 0.

La *streptomycine* est stoppée le 1er janvier 1952, après une série de 40 grammes, à raison de 1,5 gramme par jour.

Du 1er au 19 janvier, des soins locaux au Dakin sont pratiqués, mais n'empêchent pas néanmoins la suppuration de se poursuivre.

Le 13 janvier 1952, une nouvelle pipette est envoyée au laboratoire :

Culture : *Escherichia coli* et *entérocoque*, SM+ (insensible aux autres antibiotiques);

Micrococcus aurentiacus : CM = TM = +, PN — SM = 0.

Un traitement à la chloromycétine amène alors une amélioration très nette et rapide.

Malheureusement, un examen histologique révèle la nature néoplasique des bourgeons cicatriciels interdisant tout espoir de greffe autoplastique.

Observation XIV.

L... (Auguste), 60 ans.

Officier de réserve, ancien colonial, ancien paludéen, porteur d'un gros foie et d'une grosse rate.

Malade souffrant depuis fort longtemps d'un rétrécissement de l'urètre périnéale, consécutif à une blennorragie ancienne.

Depuis 1939 à 1946, ce malade a été hospitalisé plusieurs fois pour colibacillurie rebelle à toutes les thérapeutiques jusque-là entreprises. Dans ce laps de temps, six examens cytobactériologiques, effectués au cours de ses séjours hospitaliers, isolent de ses urines *E. coli*.

Adiazine, uroformine, médicaments acidifiants, n'apportent que des soulagements très provisoires.

En décembre 1951, à l'occasion d'une hématurie, le malade entre à Sainte-Anne pour ablation d'un polype vésical.

On isole de ses urines *E. coli* (sensible à la chloromycétine) : CM+.

La médication spécifique entreprise provoque une amélioration spectaculaire : Eclaircissement des urines, disparition de la pyurie, amélioration de l'état général.

A peine a-t-on cessé le médicament que le malade présente une fébricule, une douleur lombaire droite s'irradiant dans la région hypogastrique. Cet état reste stationnaire un jour ou deux quand,

brusquement, le malade ressent une douleur violente à droite, suivie presque immédiatement d'une miction impérieuse d'urines putrides. La culture isole : *Proteus mirabilis* insensible aux antibiotiques.

Observation XV.

Enfant G... (Gabriel), âgé de 10 ans.

En octobre 1951, en jouant sur des rochers, il fait une chute apparemment sans gravité. Celle-ci est immédiatement suivie d'une hématurie macroscopique.

Tout semble s'arranger par le repos en quelques jours et l'enfant reprend ses classes.

Un mois après le traumatisme, nouvelle hématurie, très abondante sans tendance à s'arrêter spontanément, après une séparation d'urine, une néphrectomie gauche est pratiquée d'urgence : la pièce opératoire montre des lésions traumatiques très nettes.

Les suites opératoires immédiates sont simples.

Cependant, au mois de décembre, l'apparition d'une fébricule attire l'attention du côté de son rein; une prise aseptique d'urine révèle la présence de :

Staphylocoques dorés et *Proteus mirabilis* (peu sensibles),
Coliformes (*Escherichia*) (sensibles à la chloromycétine).

Un traitement à la *tifomycine* est entrepris, amenant une rapide sédation de la fièvre, mais persistance d'une légère pyurie.

Le 25 janvier 1952, nouvelle analyse de contrôle mettant en évidence une substitution :

Escherichia coli et *Str. fecalis* (insensibles aux antibiotiques).

Un traitement de consolidation est entrepris alors avec des antiseptiques urinaires, tels que l'uroformine, qui a amené jusqu'à présent la guérison clinique.

Observation XVI.

Dr B..., médecin de marine, 41 ans 1/2.

Au cours de l'année 1938, alors qu'il se trouvait en Extrême-Orient, a présenté de nombreuses manifestations staphylococciques

cutanées rebelles aux traitements alors classiques (staphylo-vaccins, anatoxine).

Ces troubles se compliquent bientôt de *pyélo-néphrite staphylococcique bilatérale*, confirmée bactériologiquement à trois reprises à l'Institut Pasteur de Shanghaï et à celui de Saïgon, malgré des cures successives à la *Néotropine*, et au *Mandelium*.

Rapatrié sanitaire, le malade entre à l'Hôpital maritime Sainte-Anne.

Outre la confirmation bactériologique de la pyurie à staphylocoques, une urographie, pratiquée alors, montre une lithiase du pôle inférieur du rein gauche, avec dilatation urétérale du même côté.

Des traitements successifs avec : *sulfamides*, *autovaccins* et *Mandélium* sont entrepris sans succès.

En 1942, en Afrique du Nord, nouvelles manifestations douloureuses, consécutives à une lithiase phosphatique bilatérale secondaire à l'infection.

Malgré une urétérostomie à Alger en 1943 pour calculs enclavés, rechute en Tunisie en 1944-1945.

Pyurie à staphylocoques.

Echec d'un traitement à la pénicilline intraveineuse (850.000 u.), à cause des chocs qu'elle produit. Les calculs grossissent sans tendance à émigrer.

Bordeaux 1946 : Cure de *pénicilline* intramusculaire : 1 million d'unités.

Disparition définitive du staphylocoque, qui n'a plus reparu depuis, mais il est remplacé par *E. coli*.

1947-1948 : Echec de cures sulfamidées : *Thiazomide*, *Rufol*, etc. Persistance de *Escherichia coli*.

En 1948, Hôpital du Tondu : Le malade est débarrassé de ses calculs après néphro-urétérostomie sous couvert de *pénicilline* intramusculaire, *Soluthricine* in situ, *Streptomycine*, 33 grammes.

Pas de récidive de lithiase, mais persistance d'une pyurie à *E. coli*.

En 1951, Laboratoire bactériologique Sainte-Anne : *Aerobacter aerogenes*.

Le 17 janvier 1952, Laboratoire bactériologique Sainte-Anne : *Providence;* sensib. = 0.

A la suite de nos observations, nous croyons devoir signaler celles de Guilbeau (E.), Schoenvach (A.), Schaub (G.) et Latham (N.), rapportées en 1950.

Les femmes, après accouchement, quarante-huit à soixante-douze heures après la délivrance, ont un utérus qui contient des germes dans 75 p. 100 des cas.

Dans les deux tiers des cas, il s'agit de streptocoques anaérobies, de staphylocoques de *E. coli*, de *Proteus vulgaris* et de *Clostridium*.

Après *auréomycine*, 22 p. 100 seulement des cultures sont positives, dont 0,9 p. 100 positives pour le staphylocoque.

Ces auteurs signalent alors un cas intéressant de substitution, qui ne reçut pas alors d'explication.

Une femme est atteinte de vieille affection à *coliforme* avec un P.S.P. à 30 p. 100 pour rein gauche, 5 p. 100 pour rein droit. On envisage un avortement thérapeutique. Le laboratoire répond : coliforme sensible à l'auréomycine.

Traitement : *Auréomycine*, 12 grammes à raison de 2 grammes par jour *per os*.

Pyurie et coli disparaissent.

Quinze jours plus tard, l'infection reprend : *Proteus*.

Nouveau traitement : *Chloromycétine*, 10 grammes.

Trois semaines après, rechute : avortement thérapeutique, ligature des trompes.

Sept jours de traitement par l'auréomycine amènent la stérilité des urines, provisoire malheureusement, car on assiste à une rechute quatre semaines après.

Nous signalons enfin deux observations où nous assistâmes à une substitution spontanée de la flore urinaire en dehors de tout traitement antibiotique ou antiseptique, survenue chez des femmes dont l'affection rénale était en second plan.

Observation XVII.

Mme C..., 27 ans.

Hospitalisée en février 1952 pour fatigue générale et douleurs lombaires. Cette femme, mère de deux enfants, avait présenté, lors de ses deux premières grossesses, une albuminurie persistante, s'accompagnant de troubles préclampsiques qui nécessitèrent une surveillance médicale sévère.

Soupçonnée d'être à nouveau enceinte, elle fut hospitalisée pour examens complémentaires, en particulier pour recherche de prolanurie B.

Au cours de son séjour, deux prises aseptiques d'urines furent faites : la première, le 4 février 1952, qui révéla la présence de : quelques leucocytes, staphylocoques blancs et coliformes.

Le 14 février, un nouvel examen montre la présence de *Escherichia coli*, et cela en dehors de tout traitement.

Observation XVIII.

Mme A..., 30 ans.

Hospitalisée en janvier pour mise en observation à la suite d'un épisode appendiculaire, peu net il est vrai.

Il s'agissait, en réalité, d'une femme présentant des troubles neuro-végétatifs importants, instabilité de caractère, hyperthyroïdie, troubles ovariens (dysménorrhée), bref un déséquilibre neuro-endocrinien, dont seuls des examens multiples pouvaient permettre un bilan exact.

Au cours de son séjour, deux prises aseptiques d'urines furent faites, et montrèrent :

Le 24 janvier 1952, *coliforme*, type *Escherichia* et *Proteus mirabilis*.

Le 1er février 1952, *Proteus mirabilis* et *Entérocoque*.

DISCUSSION

Avant d'entreprendre toute discussion sur la signification exacte de tels faits, il convient, une fois encore, de souligner le rôle capital du laboratoire et des devoirs qui lui incombent. Les incidences pratiques de ses réponses obligent de pousser à fond les expertises des produits pathologiques afin d'identifier de façon rigoureuse les germes isolés. Des recherches trop hâtives risquent d'aboutir à des réponses erronées. En outre, si le laboratoire veut remplir consciencieusement sa mission de guide vis-à-vis du clinicien, il évaluera la résistance des germes vis-à-vis des antibiotiques par la méthode des disques si aisée, permettant ainsi d'entreprendre la thérapeutique la plus spécifique, la seule dont pourra bénéficier le malade avec un minimum de frais.

Rôle du terrain.

Le hasard de nos observations nous donne des exemples variés d'affections chirurgicales et médicales dans lesquelles nous retrouvons des phénomènes de sélection et de substitution : traumatismes responsables de plaies infectées des membres, urétrites, hématomes, plaies opératoires, affections urinaires. Ces dernières, particulièrement nombreuses, offrent un grand intérêt, car elles évoluent en « vase clos » et les facteurs extrinsèques (manipulations, appareillages, pansements) n'interviennent pas dans les modifications microbiennes que l'on peut observer.

Toutefois, devant la diversité de ces phénomènes morbides, on est en droit d'admettre qu'il n'existe pas de spécificité d'étiologie d'évolution ou d'organe. On peut néanmoins souligner que la chronicité ainsi entretenue est observée sur-

tout chez les sujets débilités, affaiblis, dont les défenses réagissent mal.

Chez une femme enceinte atteinte de pyélo-néphrite, la flore responsable pourra varier, au fur et à mesure des tentatives thérapeutiques; tout rentrera dans l'ordre après l'accouchement, la gestation ayant créé un état de moindre résistance.

Lorsqu'il s'agit d'affections focales, même chez un sujet vigoureux, la substitution microbienne se fera, bien entendu, au niveau de la lésion préexistante. La guérison ne peut être obtenue qu'après la destruction du gîte. Si l'on arrive à éliminer un hôte de cette lésion, de cet obstacle, un autre viendra le remplacer, entretenant au même niveau les phénomènes morbides. Il faudra donc viser à éliminer les foyers responsables de ces troubles : ostéites, obstacles urinaires, calculs, rétrécissement de l'urètre, prostatite, vaginite, régulariser la flore de l'intestin, celui-ci étant un grand pourvoyeur de germes dans les cas de constipation ou de diarrhée (infection endogène).

P. Rhoads, M. D. Carl, E. Billings, O'Conor, dans une récente publication portant sur 332 cas d'infections urinaires à germes pyogènes, admettent au moins 75 p. 100 de guérisons définitives en l'absence d'obstacles urinaires, contre 7 p. 100 seulement dans le cas contraire. Pratiquement, les cas favorables ne peuvent être obtenus qu'après suppression de l'obstacle; plus celui-ci est bas situé (urètre par exemple), plus le germe responsable sera difficilement éliminé, n'étant alors en contact avec les antagonistes urinaires que pendant la miction (urétrite à entérocoques par exemple). Seul un traitement local semble alors efficace. L'entretien d'une pareille chronicité ne peut que favoriser l'apparition de germes de substitution.

L'antibiotique n'est pas tout. Il n'est qu'un allié pour l'organisme qu'il est chargé de défendre. Son maniement n'est pas toujours sans danger. Avant tout, il conviendra d'étudier le terrain, de supprimer la cause initiale du mal.

en sachant discerner les incidences morbides, parfois lointaines, que peut avoir un fait, d'apparence anodine, pour un œil non averti.

Agir directement sur le germe en cause, soulager le malade et soutenir les défenses naturelles de l'organisme devant l'agent agresseur, tels seront les trois procédés que devra utiliser le praticien dans sa lutte contre ces maladies.

Etude comparée des résultats expérimentaux et des constatations cliniques.

I. — La sélection responsable d'accidents aigus.

A. — Nous avons vu qu'il était possible, dans une culture apparemment homogène, de sélectionner des variétés tolérantes, résistantes ou dépendantes d'emblée par la méthode des disques.

A plus forte raison s'il s'agit de flores microbiennes variées riches en éléments différents, l'action des antibiotiques est encore plus spectaculaire; la flore intestinale, par exemple, particulièrement pauvre après certains traitements énergiques par la chloromycétine, la streptomycine ou l'auréomycine, permet de sélectionner le plus fréquemment *E. coli*, *Proteus mirabilis* et *Str. fecalis*.

In vivo, les expériences de Carrère et Roux sur le chat et le cobaye montrent bien la sélection presque spécifique de l'entérocoque chez le premier, du proteus chez le second.

Dans tous les cas, il s'agit d'un seul et même phénomène de sélection brutale de germes d'emblée résistants.

B. — L'expérience clinique dont nous rapportons quelques exemples semble bien confirmer ces faits de façon parfois dramatique.

Les accidents cutanés, muqueux ou digestifs observés dans la pratique courante, après traitement par les antibiotiques, ne sont plus considérés comme des manifestations toxiques des produits, mais bien comme le résultat du retentissement profond sur la flore du tube digestif. Ce retentissement sera

d'autant plus intense que la thérapeutique sera plus énergique; une action polyvalente va faire disparaître le plus grand nombre d'hôtes de l'intestin et libérer ainsi de toute entrave les rares survivants de cette hécatombe; de ce déséquilibre qui ne sera pas sans dommage pour l'organisme, va naître et se répandre une flore insensible à l'action antagoniste, alors qu'elle eût été normalement inoffensive. Ces faits peuvent être influencés par un fléchissement des défenses de l'organisme. Le pouvoir pathogène d'un germe est lié non seulement à sa nature propre, mais aussi à sa faculté illimitée de multiplication.

Le développement de l'hygiène et de l'épidémiologie nous enseigne que les porteurs sains ont des germes pathogènes auxquels ils sont insensibles grâce à leur immunité acquise le plus souvent. Mais peut-être ces germes sont-ils tempérés dans leur développement par la présence d'autres bactéries « limitantes ». Depuis longtemps, on a montré le rôle antibiotique et limitant de certains microcoques vis-à-vis du bacille de Lœffer.

A une plus grande échelle, la régression des maladies bactériennes ne coïncide-t-elle pas avec un développement des maladies à virus, malgré les progrès prophylactiques et curatifs qui n'enrayent que faiblement leur morbidité ?

Dans les observations rapportées par Janbon et ses collaborateurs, ces auteurs admettent l'exaltation d'un staphylocoque endogène préexistant. En fait, il semble s'agir surtout de la suppression des facteurs limitants par l'action polyvalente de la terramycine. Les germes d'emblée résistants (ici le staphylocoque) ont envahi l'organisme, créant des troubles de la plus haute gravité. La sélection est brutale, le résultat dramatique. A un degré moindre, nous voyons des diarrhées aiguës observées couramment après absorption de médicaments très actifs. Nous retrouvons ici les troubles provoqués expérimentalement chez l'animal par Carrère et Roux.

Dans un certain nombre de nos observations, nous assistons à une sélection progressive. Le plurimicrobisme est éli-

miné au fur et à mesure du traitement, et à la fin un seul germe résistant entretient la chronicité par la sélection naturelle dans un milieu défavorable aux autres espèces.

II. — La sélection au cours des affections chroniques.

L'examen des résultats bactériologiques, réalisés au hasard des observations médicales ou chirurgicales, nous montre que les flores en cause peuvent varier à l'infini. En particulier dans les affections chirurgicales (traumatismes, etc.), tous les saprophytes peuvent devenir momentanément pathogènes. Si nous nous en tenons aux affections urinaires qui constituent la majorité des exemples de cette thèse, nous sommes alors en présence d'un microbisme en quelque sorte « endogène » plus restreint et qui se prête mieux à une étude systématique. Une récente statistique de MM. Brisou et Maurichau-Beauchant, portant sur 60 examens d'urines, permet d'attirer l'attention sur les faits suivants :

1° Le *polymicrobisme* : Deux ou trois germes associés se retrouvent dans 21 cas, soit environ 33 p. 100.

2° L'espèce microbienne la plus fréquente reste *E. coli* rencontré 29 fois (46 p. 100).

3° Les *Proteus* viennent ensuite : 17 souches ont été isolées, représentant 26 p. 100 des malades. On a le plus souvent affaire à des souches de *Pr. mirabilis* : 6 de ces souches ont été isolées chez des malades déjà soumis à l'action des antibiotiques et réexaminés à l'occasion de rechutes.

4° Le *Str. fecalis* (entérocoque), rencontré dans des proportions identiques au précédent (25,5 p. 100), se trouve fréquemment associé, soit aux coliformes, soit aux proteus. Il est responsable d'affections particulièrement rebelles, surtout lorsqu'il s'agit de lésions bas situées (rétrécissement de l'urètre par exemple).

Les travaux de Rhoads et de ses collaborateurs, portant sur 332 cas d'affections urinaires, donnent une idée identique de la fréquence de ces différents germes.

A l'examen des différentes observations que nous rapportons, on est frappé par la fréquente responsabilité de ces mêmes germes dans l'entretien d'une chronicité déplorable soit après une sélection d'emblée parmi le plurimicrobisme initial, soit après un phénomène de substitution. On peut rapprocher l'action des antibiotiques sur la flore urinaire de celle sur la flore intestinale. La pauvreté de cette dernière, après une telle thérapeutique, permet néanmoins de retrouver le plus fréquemment *Pr. mirabilis*, *Str. fecalis* et *E. coli*.

Or, si nous songeons que ces malades chroniques sont traités presque exclusivement par des antibiotiques donnés à profusion, on est en droit de supposer que la flore focale n'est autre que le reflet du déséquilibre biologique causé par nos armes thérapeutiques.

Une fois encore, notre intention n'est pas de condamner l'usage de telles armes, dont les succès ne se comptent plus, mais de souligner les incidents auxquels elles exposent par un emploi abusif ou hasardeux. On ne doit jamais oublier que la maladie est un phénomène biologique essentiellement plastique dont il faut connaître l'adaptation possible. En s'adaptant, la maladie se modifie, nous en donnons des preuves.

La substitution.

Les phénomènes de substitution observés sont la conséquence directe de ce que nous venons de dire et ne sauraient nous étonner.

La substitution peut être le fait :

1° soit d'une espèce résistante d'emblée qui prend la place laissée libre par la première flore (obs. IV). Il n'y a qu'une substitution. Elle semble définitivement hors d'atteinte de nos armes antibiotiques par la tolérance qu'elle présente vis-à-vis de ceux-ci;

2° soit dans d'autres cas, par une espèce nouvellement apparue ayant néanmoins une sensibilité spécifique vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques en culture; dans ce cas, on pourra voir la flore se modifier au fur et à mesure des essais thérapeutiques, entretenant ainsi un échec décourageant.

Ces cas semblent spécialement justiciables d'un traitement polyvalent. Il convient cependant de souligner encore que la substitution peut se faire entre germes d'une même espèce mais de variétés différentes, c'est-à-dire des germes très voisins morphologiquement, voire sérologiquement. Il convient donc de s'attacher très soigneusement à leur étude et de pousser aussi loin que possible leur identification.

La fréquence des substitutions est assez grande dans notre propre expérience, et nous pouvons estimer qu'un sixième des échecs répondent à ce mécanisme.

Dans le cas des affections urinaires, le changement de flore se fait principalement entre : *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Entérocoques*.

Les associations et les combinaisons qu'ils peuvent réaliser entre eux sont multiples, et il serait vain de tenter une systématisation; on peut cependant remarquer la quasi-constance d'une parfaite insensibilité de ces germes vis-à-vis des médicaments qui ont été donnés antérieurement. Les agents antagonistes utilisés en thérapeutique ne semblent pas avoir une action systématisée dans ce processus. Ils favorisent simplement l'éclosion rapide de ce phénomène par leur sélection élective des microbes résistants.

Rhoads et ses collaborateurs insistent également sur la fréquence de ce mécanisme :

Dans 74 cas sur 332 infections urinaires rapportées jusqu'à présent, la flore initialement isolée avant le début du traitement disparut sous l'effet de la thérapeutique, mais un nouvel examen montra l'apparition (emergency) d'une nouvelle flore après cette première tentative.

Dans 26 *cas,* E. coli *fut éliminé au profit de* Str. fecalis.

Dans 16 *cas, l'ordre de substitution fut inverse.*

Ces auteurs ont consigné rigoureusement leurs résultats dans des tableaux où figurent les effets des traitements sur différentes flores par les antibiotiques de choix :

— Substitutions apparues au décours d'un traitement *par un agent thérapeutique;*

— Substitutions apparues au décours d'un traitement *par plusieurs agents thérapeutiques.*

Il semble résulter de ces constatations que les phénomènes de substitution sont moins fréquents si on a la précaution d'utiliser *plusieurs agents antimicrobiens simultanément :* tableaux IV-V-VI-VII. Ainsi, en plus de l'antibiotique spéci-

TABLEAU IV

(Rhoads, Carl, Billing, O'Conor.)

Fréquence des germes dans les affections urinaires chroniques.

E. coli	H (1)	49	— 151
	B (2)	102	
Entérocoque		19	— 69
		50	
P. aeruginosa		25	— 46
		21	
Staphylo		11	— 22
		11	
Proteus		4	— 14
		10	
A. acrogenes		3	— 11
		8	
M. tuberculosis		5	— 5
		0	
K. pneumoniae		2	— 5
		3	
M. tetragena		1	— 5
		4	
Str. hémolytique		»	2
B. subtilis		»	2

H : Lésion organique siégeant sur la partie supérieure du tube urinaire.

B : Lésion organique siégeant sur le segment inférieur du tube urinaire.

TABLEAU V

(Rhoads, Carl, Billing, O'Conor.)

Résultats du traitement dans les infections à *E. coli*.

A. — Médications simples.

	Négatif.	Positif *P. coli*.	Substitution.
Auréomycine	5	3	3 *Str. fecalis*.
Chloramphénicol	3	4	1 *Str. fecalis*. 1 *A. acrogenes*.
Streptomycine	3	2	1 Entéro. 1 *Ps. aeruginosa*.
Terramycine	1	2	1 *Ps. aeruginosa*.
Pénicilline		2	
Gantrisine	6	6	10 entérocoques. 1 *proteus*.
Sulfamides associés	»	3	1 *Ps. acruginosa*.
Mandélate de Ca	1		3 *Str. fecalis*. 1 *proteus*.
Mandélamine	2	6	
		28	23

B. — Traitements associés dans les affections « *E. coli* ».

	Culture après traitement négatif.	+ p. *E. coli* + +	Substitution.
Gantrisine Pénicilline	4	0	1 *Acrobacter*.
Gant. PN-CM	»	1	
G + S.M	»	»	1 Staph. blanc.
G + CM	»	1	»
G + Ganidan	»	»	Entéro + St. blanc.
G + Mandélamine	»	»	Entérocoque.
Sulfadiazine + PN	»	1	»
Tétrasulfa + PN	»	1	»
Ganidan + Mandélamine	»	1	»
Tétrasulfa + SM	»	1	1 *Ps. aeruginosa*.
Sulfaganidine + SM	»	1	»
Thalidine + AM	1	»	»
AM + SM	1	»	»
CM + PN	»	»	1 *Ps. aeruginosa*.
CM + PN + SM	1	»	»
SM + PN	»	2	»
SM + TM	1	»	»
TM + Mandélamine	1	»	»

TABLEAU VI

(Rhoads et coll.)

Résultats des traitements des affections à *Pseudomonas*.

A. — Traitements simples.

	Culture 0.	Culture + pseudo.	Substitution.
	—	—	—
SM	1	»	2 *Str. fecalis.*
CM	»	1	
PN	»	1	
Gantrisine	2	1	
Sulfamides associés	»	2	1 *A. acrogenes* *E. coli.*

B. — Médications associées dans les affections a « Pseudomonas ».

Mandélate Ca	»	1	
PN + AM	»	1	
PN + SM	1	3	
SM + CM	»	1	
SM + AM	»	1	
GT + AM	»	2	
GT + AM + SM	»	1	
GT + PN + SM	»	3	
GT + PN + CM	»	»	1 *A. acrogenes.*
Sulf. + SM	»	1	
CM + Mandel. Ca	»		
CM + TM + AM + Mandel. Ca	»		

TABLEAU VII

(Rhoads et coll.)

Affections à entérocoques.

A. — Médications simples.

Culture après traitement.	négatif.	Positif entéro.	Substitution.
	—	—	—
Gantrisine	2	4	1 *E. coli.*
Sulfadiazine	»	1	»
Sulfamides associés	»	2	»
Mandélamine	2	1	3 *E. coli.*
SM	1	1	»
AM	»	2	1 *E. coli.*
CM	1	2	1 *Proteus.* 4 *E. coli.*
TM	»	1	»

B. — Médications associées dans les infections a entérocoque.

	Culture entéro +.	Cult. nég.	Substitution.
Gantrisine + PN	1	»	»
» + CM	1	»	»
» + Mandelamine	»	1	»
» + SM	1	»	»
SM + PN	»	»	1 *E. coli.*
SM + CM	1	1	»
SM + AM + PN	»	»	2 *E. coli.*
CM + AM	»	1	»
Ganidan + Mandélamine	»	»	1 *E. coli.*
PN + ...	»	»	1 *E. coli.*

fiquement indiqué par le laboratoire, l'association d'un ou plusieurss sulfamides (sauf contre-indication clinique) donne des résultats meilleurs. C'est ainsi que l'émergence d'une nouvelle flore consécutive à un traitement fut beaucoup moins fréquente au cours d'affections aiguës que dans des cas moins sévères, justiciables, semblait-il, d'une seule drogue.

Peut-être peut-on admettre que la sélection microbienne est moins brutale, l'adjuvant associé au médicament spécifique ayant une action moyenne, mais « étalée » sur toutes les flores qui, en perdant leur exubérance, n'en conservent pas moins un équilibre relatif, une harmonie suffisante.

Substitutions spontanées.

Jusqu'à présent, nous avons admis que la substitution de flore semblait imputable à l'action brutale des antagonistes microbiens utilisés à titre thérapeutique, d'une façon massive, provoquant une perturbation profonde dans le monde microbien de l'organisme.

Nous devons néanmoins prendre en considération les substitutions spontanées, rapportées dans les observations XVII et XVIII. Nous écartons, bien entendu, toute possibilité

de souillure exogène et, en la circonstance, les deux malades cités présentaient une pyurie avec altération des polynucléaires et présence de germes à l'examen direct.

Il est admis, d'une façon courante, que le régime déséquilibré alimentaire peut provoquer des troubles digestifs importants, en favoriser l'éclosion d'affections spécifiques, tels qu'une dysenterie bacillaire (fruits peu mûrs, régime carencé, etc.). De même, certaines diarrhées, survenant de façon dramatique dans une collectivité et provoquée par l'ingestion de mets nocifs (charcuteries, pâtisseries), s'apparentent aux groupes des toxi-infections graves bien définies bactériologiquement (*Gr. Salmonella*).

Par contre, à côté de ces troubles à étiologie bien définie, il existe tout un groupe de diarrhées aiguës, saisonnières en été et en automne surtout. Elles sont liées en général à des phénomènes d'indigestion en rapport théoriquement avec une intoxication histaminique. En fait, certaines erreurs alimentaires sont presque toujours en cause, et le rétablissement d'un régime rationnel suffit pour que tout rentre dans l'ordre en dehors, naturellement, de toute cause organique.

On peut rapprocher ces cas aigus des entérites chroniques de putréfactions pour abus d'aliments protidiques et celles de fermentation par abus de féculents. Dans chacun des cas, il y aura une rupture de l'équilibre de la flore intestinale, flore bleue dans le premier cas, flore rouge dans le second. Cette prévalence de l'une sur l'autre peut être comparée à celle dont répondent les accidents digestifs liés à l'utilisation de certains antibiotiques dont l'action, il est vrai, est infiniment plus brutale. Le régime agit par excès en favorisant de façon trop exclusive le développement de certains éléments; l'antibiotique par défaut, en inhibant le développement des microbes sensibles. Le résultat est le même et aboutit au déséquilibre dont va bénéficier une espèce bien définie.

De plus, certains auteurs ont récemment insisté sur le nombre important de substances antibiotiques se trouvant

dans les aliments; beaucoup ont été isolés et leur action inhibitrice contrôlée expérimentalement.

Tout ceci permet, dans une certaine mesure, la sélection et la substitution spontanée. La congestion mésentérique postprandiale, les altérations de la muqueuse intestinale, la diarrhée, facilitent alors des décharges bactériennes.

CONCLUSIONS

L'apparition des antibiotiques a modifié profondément la physionomie de la médecine moderne. Les nombreux et spectaculaires succès qui sont à leur actif ne se comptent plus. Néanmoins, les échecs observés au cours de traitements énergiques ont pu être le plus souvent expliqués par la résistance acquise des germes vis-à-vis des antibiotiques. Ce phénomène n'est que le reflet de la variabilité des bactéries, de la plasticité des espèces obéissant à la loi implacable de la biologie qu'est l'adaptation.

Cependant, un certain nombre d'observations cliniques prises au hasard des analyses a permis de mettre en valeur un autre mécanisme que ceux déjà invoqués pour rendre compte des maladies devenues insensibles à l'action de ces médicaments.

I. — Les antibiotiques ne doivent pas être employés sans discernement, car :

1° ils entretiennent ou provoquent parfois des désordres sérieux par la *sélection rapide* dans le tractus digestif d'une flore qui, dans des conditions normales, eût été inoffensive;

2° ils provoquent, dans certaines affections chroniques, des *changements de flores* qui, se succédant les uns aux autres, entretiennent ainsi la chronicité.

Ces faits justifient les termes de :

a) maladies par *microbisme sélectionné* dans les affections aiguës;

b) maladies par *microbisme sélectionné et substitué* dans les affections chroniques.

II. — Ces conséquences se soldent par des *mesures thérapeutiques* que l'on peut résumer ainsi :

a) Toutes les affections microbiennes doivent être bactériologiquement bien étiquetées.

b) Les germes isolés doivent être éprouvés vis-à-vis des antibiotiques et la thérapeutique ne doit pas être aveugle. Elle doit être massive et de courte durée, comme cela a déjà été maintes fois proclamé par de nombreux auteurs.

c) Les infections polymicrobiennes réclament nécessairement l'emploi simultané des antibiotiques agissant électivement sur chacun des germes. Les affections microbiennes justifient parfois une semblable association. Tel germe qui résiste *in vitro* à des doses massives de chacun d'eux, s'ils sont isolés, cède à l'attaque de doses beaucoup moindres, mais simultanées des mêmes antibiotiques associés. L'expérience semble montrer que les phénomènes de substitution sont moins fréquents dans ces cas. Les associations sulfamides + antibiotiques sont conseillées.

d) En présence d'affections chroniques, on doit penser à la succession de flores qui semble fréquente là où existent les lésions anatomiques ou un obstacle important (sur l'arbre urinaire par exemple). On reste un peu désarmé devant ces affections à flores substituées. Les auto-vaccins peuvent à ce moment reprendre leurs droits et être associés à la thérapeutique antibiotique ou bactériostatique.

III. — Notons enfin l'importance du plurimicrobisme dans les affections urinaires chroniques et la fréquence de ces substitutions au cours des syndromes urinaires qui constituent les exemples les plus nombreux de notre étude.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :

Le Président,

M. CREYX.

Vu : *Le Doyen,*

G. PORTMANN.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 24 juillet 1932.

Le Recteur de l'Académie,

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Baker (H. J.), Pulaski (E. J.). — Effect of terramycin on fecal flora. *Ann. of the N.-Y. Ac. of Sc.*, 1950, **53**, 324.

Berstein (A.), Reber (H.). — Clinical and experimental study of terramycin therapy. *Schweiz. Med. Woch.*, 1951, **81**, 424-428.

Brisou (J.). — Affections chroniques par microbisme sélectionné et substitué. *Presse médicale*, 1952, **15**, p. 353.

Brisou (J.) et Ardisson (M.). — La flore intestinale des sujets traités par les antibiotiques. *Ann. Inst. Pasteur*, mai 1951.

Brisou (J.), Mauriciau-Beauchant (M.). — Flore bactérienne des affections urinaires. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1952, **3**, p. 184.

Carrère (L.), Roux (J.). — Action de la terramycine sur la flore intestinale du cobaye et du chat. *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, **81**, 352-355.

Dujardin-Beaumetz (Ed.). — Action antibiotique d'une variété de staphylocoques à l'égard des bacilles Gram positif et acido-résistants. *C. R. Soc. biol.*, 1932, **110**, 1210.

— Action antibiotique exercée *in vitro* par certains streptocoques, et en particulier par un microcoque saprophyte. *C. R. Soc. biol.*, 1934, **117**, 1178.

— Propriétés antibiotiques du pneumocoque. *C. R. Soc. biol.*, 1937, **124**, 890.

Dujardin-Beaumetz (R.). — Action probiotique et antibiotique des staphylocoques chez les porteurs de germes diphtériques. *C. R. Soc. biol.*, 1935, **118**, 1277.

Grenier (J.), Bavay (J.) et Lutier (F.). — Résistance des germes aux antibiotiques associés. *Presse médicale*, 1951, **59**, 1477-1478.

Guilbeau (E.), Schoenvach (A.), Schaub (G.) et Latham (N.). — Valeur de l'auréomycine en obstétrique. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 10 juin 1950.

Harvier (P.). — Les antibiotiques. *Revue du Praticien*, 1952, **2**, 58.

Haudurois (P.). — Les antibiotiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1950, **78**, 414-415.

Janbon, Bertrand (L.), Roux (J.) et Salvaing (J.). — Accidents choléri formes consécutifs à l'utilisation de la terramycine. *Bull. de l'Acad. nat. de Méd.*, 1952, 59.

Klieneberger-Nobel (E.). — Origin development and significance of « L » formes in bacterial cultures. *J. Gen. Microbiol.*, 1949, **3**, 434.

Le Chuiton (F.), Bideau (J.), Pennaneac'h (J.), Mollaret (J.). — Etude du pouvoir antibiotique exercé vis-à-vis du bacille diphtérique par un streptocoque isolé de la gorge d'un malade. *C. R. Sol. biol.*, 1938, **129**, 927.

Marshall (M.), Palmer (N.) and Kirsner (J.). — Effects of chemiotherapeutic agents on fecal bacteria in patients with chronic ulcerative colitis. *J. of the Amer. Med. Assoc.*, 1950, **149**, 900-903.

Nicolle (C.). — Le destin des maladies infectieuses. Edit. Alcan, Paris, 1933.

Renoux (G.). — Traitement de la brucellose expérimentale du cobaye par le B.A.I. associé à l'auréomycine. *Ann. Inst. Pasteur*, 1951, **81**, 547-549.

Rhoads (P.), Carl (M.), Billing (E.) and O'Conor (V.). — Etude de la flore microbienne dans les affections urinaires chroniques. *The Journ. of the Ann. Med. Assoc.*, 19 janv. 1952, 165-170.

Tulasne. — Les formes « L » des bactéries. *Revue d'immunologie*, 1951, **14**, 223 (83 références).

Welch (H.). — Pharmacology of antibiotics. *Journ. of the hyst. of Med. and all. Sc.*, août 1951.

Dépôt légal effectué en 1952 (3e trimestre).

26242. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1952.